Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Histaglobin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg 1964

Vorgelegt von:
Edda Schulze
aus Erlangen

D 29

1963 № 174

Dekan: Professor Dr. med. Gerhard Theissing

Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 2. 1964

Sonderdruck aus:

»ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG«
»DRUG RESEARCH«
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12, 1177–1181 (1962)
Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik Erlangen;
Direktor: Professor Dr. N. Henning

Weitere Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Histaglobins

Von

L. Zicha, F. Scheiffarth und E. Schulze

R. V. V.
BIBLICAL SEMINARY
LIBRARY

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen;
Direktor: Professor Dr. N. Henning

Weitere Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Histaglobins

Von L. Zicha, F. Scheiffarth und E. Schulze

Bereits Parrot u. Laborde sowie Benda hatten festgestellt, daß den einzelnen Eiweißkomponenten des Serums ein gewisser Schutzeffekt gegen Histamin zukommt [42, 43]. Weitere Untersuchungen [2, 3, 4, 5, 6, 23, 24, 30, 33, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 58, 64, 72, 73, 79] über die Histaminopexie und Histaminophylaxie führten schließlich zur Entwicklung eines Histamin-γ-Globulin-Komplexes (Histaglobin), der auch therapeutisch Anwendung fand [19, 60, 79]. Parrot u. Laborde gingen von der Vorstellung aus, daß Histaglobin über eine Antikörperbildung zur Wirkung gelangt, wobei das Histamin als Hapten angesehen wurde. Der Therapieerfolg sollte im übrigen erst nach einer gewissen Latenzzeit einsetzen. Es gelang uns jedoch, nachzuweisen, daß der genannte Proteinkomplex auch eine Sofortwirkung besitzt, die innerhalb von 1 bis 3 h zu einer signifikanten Histamin- und Serotonin-Hemmung führt [60, 87]. Somit war ein Wirkungsmechanismus über eine Antikörperbildung, zumindest für die Sofortwirkung des Histaglobins, sehr unwahrscheinlich. Die Spezifität des Histamin-Antagonismus wurde außerdem, auch was den Depoteffekt des Histamin-γ-Globulin-Komplexes anbetrifft, dadurch in Frage gestellt, daß die Schutzwirkung gegen Serotonin etwa gleich ausgeprägt war wie die gegen Histamin [16, 48].

Ein Wirkungsmechanismus im Sinne einer unspezifischen Reizkörpertherapie schien deshalb unwahrscheinlich, da auch höhere Dosen von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) im Gegensatz zu einer mehrmaligen Histaglobin-Applikation keinen absoluten Schutzeffekt gegen Histamin und Serotonin gezeigt hatten [60, 61].

Es tauchte nun die Frage auf, inwieweit

1. eine chronische Stimulierung der Nebennierenrinde durch Depot-ACTH [9, 11, 22, 32, 63, 71, 85, 88] eine ähnliche Pharmakodynamik zeigt wie das Histaglobin,
2. blieb zu prüfen, inwieweit die Anwendung anderer, etwa zur Reiztherapie angewendeter Komplexe, wie z. B. Milzextrakt [12, 13, 14, 17, 18, 20, 27, 29, 34, 50, 51, 62, 63, 65, 76, 77, 78, 81, 82], zu ähnlichen Testergebnissen führt. Beziehungen zwischen der Milz und dem Endokrinium wurden bereits vor mehreren Jahrzehnten vermutet und teilweise sogar nachge-

wiesen [36, 49, 75, 57]. Casaglia u. Pierfederici [10] fanden kürzlich, daß neben den Gonadotropinen auch ACTH einen statistisch zu sichernden Einfluß auf die Milz besitzt. Daß der Milz eine wesentliche Rolle auch im Steroid-Hormon-Stoffwechsel zukommt, wurde zwar verschiedentlich angenommen, der endgültige Beweis konnte jedoch noch nicht erbracht werden.

3. Sollte untersucht werden, ob die verschiedentlich in der Therapie allergischer Erkrankungen, Verbrennungen usw. [1, 7, 15, 21, 25, 26, 31, 35, 37, 39, 52, 53, 54, 56, 67, 68, 69, 70, 74, 80, 83] angewendete Histaminase Schutzeffekte gegen Histamin auch am Bronchialbaum aufweist und inwieweit diese Hemmwirkungen sich spezifisch gegen Histamin richten und schließlich
4. ob die bereits eingangs erwähnte Histaglobinwirkung ausschließlich auf eine Komplexbindung zurückzuführen ist und ob sich bezüglich der Wirkungsintensität nach einmaliger und mehrmaliger Applikation eine Abhängigkeit von der Dosis feststellen läßt.

Tab. 1

Substanz	Handelsname	Dosis (mg oder E/kg Körpergewicht)
ACTH	Depot-Acethropan® (Hoechst)	38 E ip.
γ-Globulin + Histamindihydrochlorid	Reinsubstanzen	34,28 mg ip. 0,000428 mg
γ-Globulin + Histamindihydrochlorid	Histadestal® (Krugmann)	102,80 mg sc. 0,00128 mg
γ-Globulin + Histamindihydrochlorid	Histadestal® (Krugmann)	85,71 mg sc. 0,00107 mg
Milzextrakt	Prosplen® (Ifah)	3malige Appl. 342,80 mg im. 1malige und 6malige Appl.
Histaminase	Torantil® (Hoechst)	1,07 E im.
Histaminase	Torantil® (Hoechst)	1,07 E ip. 4malige Appl.
Histaminase	Torantil® (Hoechst)	4,28 E im.
Histaminase	Reinsubstanz (Hoechst)	28,57 E im.

Methodik

Meerschweinchen im Gewicht von 250—350 g wurden einzeln einer 1‰igen Lösung von Histamindihydrochlorid sowie im Anschluß daran einem 2‰igen verdünnten Serotonin-Kreatininsulfat-Aerosol bis zum Auftreten der bradypnoischen Phase ausgesetzt. Das 2-Liter-Glasgefäß hatte einen Schliffdeckel mit 2 Öffnungen für die Zu- und Ableitung des Aerosols. Zur Herstellung des Inhalates diente ein Pari-Universal-Inhalationsgerät mit einer Einspritzdüse bei einer Teilchengröße von 0,2—5 μ mit einem Überdruck von 1 atü. Für jeden Versuch verwendeten wir 12—18 Tiere, die jeweils vor Applikation des Medikamentes, sowie 1, 3, 6 und 24 h, später in täglichen Abständen, auf ihre Empfindlichkeit gegen Histamin und Serotonin getestet wurden. Auf genauere methodische Einzelheiten wurde im übrigen bereits im Rahmen früherer Arbeiten eingegangen [60, 85, 87, 88].

Präparate, Dosen sowie Applikationsweise der getesteten Substanzen*) bzw. Komplexe*) sind in Tab. 1 zusammengestellt. Die antagonistischen Effekte der einzelnen Substanzen gegen Histamin und Serotonin wurden an der Verlängerung der Inhalationszeiten

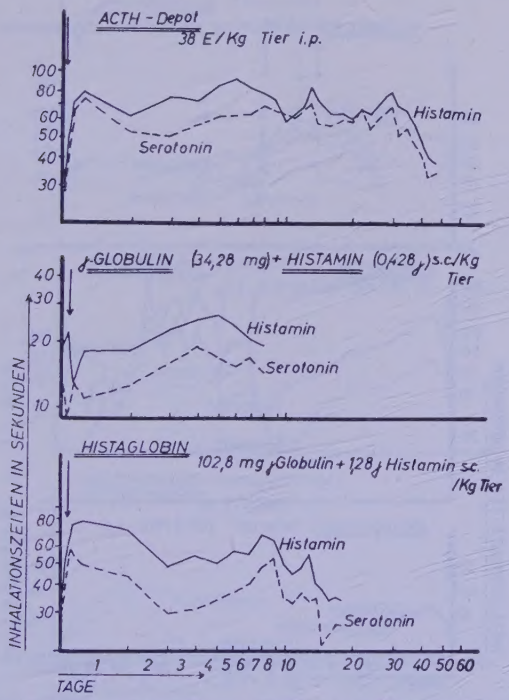

Abb. 1: Der Einfluß von Depot-ACTH sowie Histaglobin auf das durch Histamin und Serotonin hervorgerufene Asthma des Meerschweinchens.

*) Wir danken den Firmen Hoechst A.G., Frankfurt-Höchst, Ifah, Hamburg und Krugmann, Hamburg, für die freundliche Überlassung der Testsubstanzen.

gemessen und die Ergebnisse mit statistischen Methoden ausgewertet. Signifikanz wurde für ein $p = 0{,}05$ angenommen.

Ergebnisse

Die ip. Injektion von 38 E Depot-ACTH/kg Tier führte nach 1 h zu einem signifikanten Anstieg der Histamin- und Serotonin-Inhalationswerte. Das Wirkungsmaximum lag zwischen dem 3. und 13. Tag, die Wirkungsdauer betrug 41 Tage (Abb. 1).

Die ip. Applikation eines Globulin- und Histamin-Gemisches in den gleichen Mengenverhältnissen, wie sie auch im Histaglobin vorliegt, ergab eine geringe Schutzwirkung gegen Histamin und Serotonin vom 3. bis zum 6. Tag. Dagegen konnten 102,8 mg γ-Globulin und 1,28 γ Histamindihydrochlorid/kg Tier als Kom-

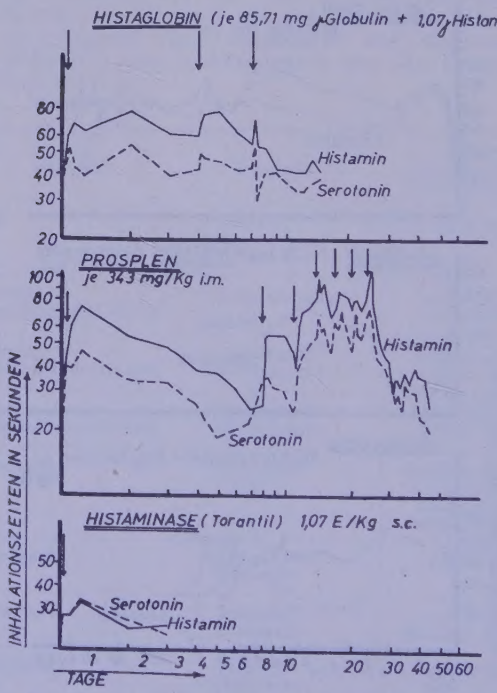

Abb. 2: Einfluß einer einmaligen Applikation von Torantil® (aus Darmschleimhaut gewonnene eiweißartige Stoffe mit Histaminase-Wirkung), einer einmaligen und mehrmaligen Injektion von Prosplen® (standardisierter Milzextrakt) und einer mehrmaligen Applikation von Histaglobin auf die Inhalationszeiten bei Verwendung eines Histamin- und Serotonin-Aerosols.

plexverbindung bereits nach 1 h signifikante Hemmeffekte gegen Histamin und Serotonin erzielen. Das Maximum der Wirkung fand sich bereits nach 3—6 h, die Wirkung hielt bis zu 14 Tagen an (Abb. 1).

Die dreimalige sc. Injektion von 85,71 mg γ-Globulin und 1,07 γ Histamindihydrochlorid/kg Tier als Komplex führte zu einem jeweiligen signifikanten Anstieg der Histamininhalationswerte, wobei das Maximum nach der 1. und 2. Applikation nach 24 h, nach der 3. Applikation nach 3 h zu finden war. Es fiel hierbei auf, daß zwar die Inhalationszeiten gegenüber Serotonin ebenfalls anstiegen, jedoch auf Grund der individuellen Schwankungen keine signifikanten Werte zeigten (Abb. 2).

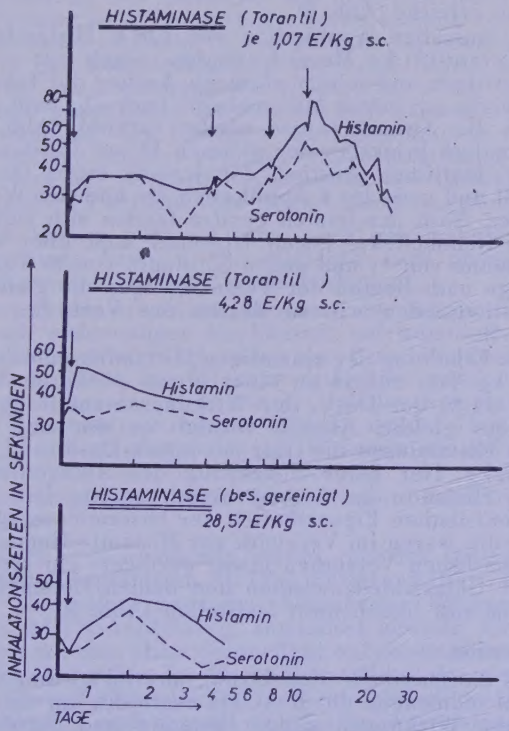

Abb. 3: Einfluß einer einmaligen Applikation von 4,28 E Torantil/kg Tier und 28,57 E Histaminase/kg Tier sowie einer mehrmaligen Applikation von Torantil auf das durch Histamin und Serotonin hervorgerufene Asthma des Meerschweinchens.

Die einmalige parenterale Applikation von 342,8 mg Milzextrakt/kg Tier führte zu einer Zunahme der Inhalationszeiten für Histamin und Serotonin, die nach 1 h signifikant war und über eine Zeitspanne von 5 Tagen auch signifikant blieb. Die Wirkung gegen Serotonin war etwas geringer. Das Maximum der Effekte wurde 6 h nach der Injektion beobachtet. Nach 7 Tagen wurden die Ausgangswerte wieder erreicht. Im Ablauf einer wiederholten Applikation der gleichen Dosen im Abstand von 3 bis 4 Tagen kam es nach der 4. Injektion bereits zu einem Maximalwert nach 3 h und nach der 7. Injektion hielt die antagonistische Wirkung gegen Histamin und Serotonin deutlich länger an als bei einer einmaligen Applikation. Die Ausgangswerte wurden erst 20 Tage nach der letzten Injektion erreicht (Abb. 2).

Die einmalige Applikation von 1,07 E Histaminase (als Torantil®)/kg Meerschweinchen ergab nur einen kurzfristigen und relativ geringen Anstieg der Inhalationswerte mit einem Maximalwert nach 6 h; nach 24 h waren die Ausgangswerte wieder erreicht (Abb. 2). Mehrmalige Injektion der gleichen Dosen führten zu einem deutlichen Anstieg, der jeweils etwas länger anhielt und nach der 4. Applikation die höchsten Werte aufwies. Nach der letzten Spritze fanden sich signifikante Hemmeffekte gegen Histamin noch über eine Zeitspanne von 11 und gegen Serotonin von 10 Tagen. 23 Tage nach Beginn der Versuche lagen die gleichen Inhalationszeiten wie zu Beginn des Versuches vor (Abb. 3).

Eine Erhöhung der einmaligen Histaminasedosis auf 4,28 E/kg Tier führte zu einer etwas stärkeren Wirkung als 1/4 der Dosis, der Wirkungsablauf blieb jedoch der gleiche. Ähnlich verhielt es sich auch mit reiner Histaminase, die trotz der hohen Dosierung von 28,57 E/kg Tier keine Steigerung des Antagonismus gegen Histamin im Asthmaversuch gezeigt hat. Die antagonistischen Eigenschaften der Histaminase gegen Serotonin waren im Vergleich zur Histamin-Hemmung bei sämtlichen Versuchen etwas geringer; ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Hemmeffekten ließ sich jedoch nicht feststellen (Abb. 3).

Diskussion

Daß die maximale Freisetzung physiologischer Glucocorticoidmengen durch ACTH ausreicht, um antagonistische Wirkungen gegen Histamin und Serotonin hervorzurufen, konnte bereits in früheren Untersuchungen von uns gezeigt werden [60]. Depot-ACTH, dessen Wirkungsdauer in unseren Versuchen etwas mehr als einen Monat betrug, hatte noch wesentlich

stärker hemmende Effekte am Modellbeispiel des durch Histamin und Serotonin hervorgerufenen Asthmas. Damit ergeben sich für die Therapie mit Depot-ACTH insofern neuere Aspekte, als eine höhere Dosierung offenbar die Wirkungsdauer und Intensität beeinflussen kann. Voraussetzung für jede Behandlung mit ACTH stellt jedoch selbstverständlich eine normale Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf dieses trope Hormon dar.

Die in früheren Untersuchungsreihen festgestellt Sofortwirkung eines Histamin-γ-Globulins-Komplexes [60, 61] fand sich auch bei den vorliegenden Untersuchungen. Es zeigte sich, daß für einen signifikanten Antagonismus gegen Histamin und Serotonin die Komplexbindung des Histamins mit dem γ-Globulin Voraussetzung ist. Eine getrennte Verabreichung von Histamin und γ-Globulin in den gleichen Relationen, wie sie in der Komplexbindung vorliegen, führte ebenso wie die Verabreichung des γ/Globulins allein [60] zu keinem wesentlichen Anstieg der Inhalationszeiten bei Verwendung des Histamin- und Serotonin-Aerosols. Im Rahmen unserer vorausgegangenen Arbeiten wurden nun als Wirkungsmechanismus des Histaglobinkomplexes 3 verschiedene Möglichkeiten angenommen:

1. Es könnte sich um eine neue pharmakologische Substanz handeln, die vielleicht auch physiologischerweise im Organismus vorkommt,
2. wurde die erhebliche Zunahme der Schutzwirkung nach mehrmaliger Applikation auf kumulative Effekte zurückgeführt, wobei eine Sensibilisierung für die 2. Phase der Wirkung diskutiert wurde. Hierbei hätte der Histamin-γ-Globulin-Komplex als Gruppenantigen wirken müssen, da der Hemm-Effekt sich gleichermaßen auf Histamin wie auf Serotonin erstreckt. Schließlich bestand
3. die Möglichkeit eines unspezifischen Reizkörpereffektes.

Sofern man annehmen würde, daß das Histaglobin zu einer fortgesetzten ACTH-Liberierung führt, müßte der pharmakodynamische Ablauf des Effektes bei einer ACTH-Applikation zumindest gewisse Ähnlichkeiten mit dem Histaglobineffekt aufweisen. Dies trifft jedoch weder bei der Gegenüberstellung der einmaligen Histaglobin-Injektion und der einfachen ACTH-Applikation noch für die mehrmalige Anwendung von Histaglobin und Depot-ACTH zu. Die physiologisch freigesetzten Glucocorticoidmengen reichen sicherlich nicht aus, um die erheblichen Antihistamin- und Antiserotonin-Effekte des Histamin-γ-Globulin-Komple-

xes nach 8maliger Injektion zu erklären. Ebenso wie ein unspezifischer Mechanismus über das Hypophysen-Nebennierenrindensystem ist aber auch die Erklärung über eine mehr oder weniger spezifische Antigen-Antikörper-Reaktion auf Grund unserer neueren Untersuchungsergebnisse als unwahrscheinlich abzulehnen. Wir konnten im übrigen kürzlich zeigen, daß auch ein signifikanter Antagonismus des Histaglobins gegen Acetylcholin nachweisbar ist [86]. Außerdem fanden wir bei Sensibilisierungsversuchen mit Kaninchen, daß zwar eine Antikörperbildung gegen das Humanglobulin zustandekommt, aber nicht gegen Histamin bzw. gegen den Histamin-γ-Globulin-Komplex als Ganzes. Auch beim Histaglobin zeigte der Antikörper lediglich Reaktionen gegen die Globulinkomponente [59]. Damit erscheint ein Wirkungsmechanismus im Sinne einer direkten Beeinflussung der pektischen Eigenschaften gegenüber Schockgiften sowie einer eventuellen Blokkade von Schockgiftrezeptoren am wahrscheinlichsten zu sein. Die stärkere Wirksamkeit von höheren Dosen, insbesondere der einmaligen Applikation der Gesamtdosis von 8 Einzelinjektionen, weist auf Kumulationseffekte hin. Bisher ungeklärt bleibt lediglich die interessante Tatsache, daß ab der 4. Histaglobingabe die Hemmeffekte gegen Histamin, Serotonin und Acetylcholin sprunghaft ansteigen. Untersuchungen über die Histamino- und Serotoninopexie im Ablauf einer Behandlung mit Histaglobin beim Menschen sind im Gange.

Für die fehlende oder verminderte Histaminopexie des Allergikers wurden im übrigen verschiedene Faktoren diskutiert:

1. Ein Fehlen der Histaminbindungsstellen oder der Vermittler dieser Histamin-Proteinbindung,
2. eine Blockade der bindungsaktiven Gruppen durch andere Substanzen.

Wallenfels, Kerp u. Sund [81a] erörtern die Möglichkeit, daß die Bindung des Histamins an die Serumproteine in einem ternären Komplex über eine Metallbrücke erfolgt. Die Histaminopexie der Serumbluteiweißkörper verhindert durch die stärkere Histaminbindung eine Bindung des Histamins an seine spezifischen Rezeptoren. Offenbar greift nun Histaglobin direkt in diesen Mechanismus ein, wobei noch zu klären bleibt, ob es neben der Beeinflussung der Histamin-Protein-Bindung der Bluteiweißkörper auch die Schockgiftrezeptoren zu blockieren vermag.

Da bestimmte Eiweißkomplexe und auch physiologischerweise Albumin und γ-Globulin geringe antagonistische Effekte gegen Histamin und Serotonin zeigen,

lag es nahe, auch andere Komplexverbindungen, die, etwa wie Prosplen, eiweißfrei sind, auf die genannten Wirkungen zu untersuchen. Hierbei konnte festgestellt werden, daß nach einer Menge von 342 mg Milzextrakt/kg Tier ähnliche Hemmeffekte gegen Histamin und Serotonin beobachtet werden konnten, wie sie auch bei den genannten Eiweißkomplexen aufgetreten sind und dies verwundert um so mehr, als der Milzextrakt offenbar frei von Eiweiß- und Lipoidkomplexen ist. Neben der für diesen Milzextrakt erstmalig beschriebenen Sofortwirkung kommt es nach 4 Einzeldosen im Abstand von jeweils 3—4 Tagen zu einem erheblichen Anstieg der Inhalationswerte auf das 4- und schließlich 5fache der Ausgangswerte. Ebenso läßt sich interessanterweise bei dem Milzextrakt auch eine Sofortwirkung nach jeder Einzeldosis im Rahmen der mehrfachen Applikation feststellen. Der Antagonismus gegen Serotonin ist quantitativ etwas geringer, verhält sich jedoch in seiner Pharmakodynamik genau so wie der Antagonismus gegen Histamin. Auch für den Milzextrakt gilt nun ebenso wie für das Histaglobin die Regel, daß erst nach der 4. Injektion der Histamin- und etwas geringer auch der Serotonin-Antagonismus zunimmt. Der Unterschied gegenüber dem Histaglobin besteht eigenartigerweise darin, daß der Antagonismus gegen Acetylcholin bei dem untersuchten Milzextrakt minimal ist [86]. Die Therapie mit Milzextrakt wurde bislang als unspezifische Reizkörperbehandlung gedeutet — mit Aktivierung des Hypophysennebennierenrindensystems [57]. Diese Möglichkeit eines Wirkungsmechanismus konnte durch unsere Untersuchungsergebnisse nicht widerlegt werden, da der Anstieg der Inhalatinszeiten für das Histamin- und Serotonin-Aerosol selbst nach mehrmaliger Applikation des Milzextraktes nicht wesentlich höher war als der Depot-ACTH-Effekt. Im übrigen muß auch heute noch die Rolle der Milz im Steroidstoffwechsel im wesentlichen als ungeklärt angesehen werden, obwohl sich gewisse Wechselbeziehungen zwischen ACTH und den Gonadotropinen einerseits sowie der Milz andererseits nachweisen ließen [36, 49, 75, 57].

Schließlich blieb bezüglich der Wirkungsmechanismen der untersuchten Komplexverbindungen bzw. Extrakte die Frage offen, inwieweit eine Histaminase-Aktivierung zusätzlich erfolgen könnte. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse ist der alleinige Wirkungsmodus über eine Beeinflussung der Histaminase-Aktivität unwahrscheinlich. Während sich nämlich im direkten Testversuch an der Katze eine Dosis-log-Kurve ohne weiteres ermitteln läßt, so ist dies am Modell des Histamin- und Serotonin-Asthmas

am Meerschweinchen an Hand unserer Versuchsanordnung nicht möglich. Es läßt sich lediglich zeigen, daß, obwohl eine gewisse Abhängigkeit von der Dosis vorliegt, kein absoluter Schutzeffekt gegen Histamin erreicht werden kann. Inwieweit dies an einer zu geringen Konzentration im Bereich des Bronchialbaumes liegt oder ob hier Speciesunterschiede eine Rolle spielen, bleibt der Klärung durch weitere Untersuchungen vorbehalten. Ebenso bleibt noch ungewiß, inwieweit der gleichzeitig beobachtete Serotonin-Antagonismus als spezifische oder unspezifische Wirkung aufzufassen ist. Ein nennenswerter Unterschied zu den handelsüblichen Histaminase-Präparaten und der durch besondere Verfahren gereinigten Histaminase läßt sich bezüglich der Pharmakodynamik nicht feststellen. Die wiederholte Applikation von Histaminase führt schließlich zu einer deutlichen Steigerung der Schutzeffekte, wobei auch die Wirkungsdauer durch eine 4malige Applikation in Abständen von 3 bis 4 Tagen signifikant verlängert werden konnte. Im übrigen entspricht der nur unvollständige Schutz der Histaminase gegen die Histamin-Effekte am Bronchialsystem früheren klinischen Erfahrungen bei der Behandlung asthmakranker Patienten [15, 21, 25, 37, 74]. Nach den Untersuchungen der letzten Jahre scheint im Gegensatz zu anderen allergischen Organerkrankungen weder dem Histamin noch insbesondere dem Serotonin [66] in der Pathogenese und Klinik des menschlichen Asthmas eine wesentliche Rolle zuzukommen. Nach Brocklehurst [8] ist es vielmehr wahrscheinlich, daß Bradykinin und die „slow reacting substances" ursächlich für die Pathogenese des menschlichen Asthmas in Frage kommen. Hierbei ist es unwahrscheinlich, daß die Histaminase gegen diese Schocksubstanzen eine Wirkung entfaltet. Somit muß bei der Anwendung eines derartigen antiallergisch wirksamen Faktors auch in Betracht gezogen werden, inwieweit die einzelnen Schockgifte an dem Auftreten bestimmter Symptome beteiligt sind. Die günstige therapeutische Wirkung der Histaminase bei der Therapie allergischer Erkrankungen bzw. bei Prozessen, die mit einer Schockgift-Liberierung einhergehen, wird also nur dann erfolgreich sein, wenn sich die Symptomatologie des entsprechenden Krankheitsprozesses ursächlich auf Histamin zurückführen läßt und wenn im Bereich dieses Organs auch optimale Korrelationen der beiden antagonistischen Systeme zu erreichen sind.

Zusammenfassung

Es wurde der Antagonismus von Depot-ACTH, einem Histamin-γ-Globulin-Komplex (Histaglobin),

einem Milzextrakt (Prosplen®) und Histaminase (Torantil®) gegen Histamin und Serotonin (5-Hydroxytryptamin) untersucht. Hierbei ergab sich eine bis zu einem Monat andauernde Hemmwirkung des Depot-ACTH, während die Histaminase bei kürzerer Wirkungsdauer relativ geringe antagonistische Effekte gegen Histamin und Serotonin gezeigt hat. Ebenso wie Histaglobin besitzt auch der applizierte Milzextrakt einen Soforteffekt. Während jedoch der Milzextrakt offenbar im Sinne eines Reizkörpereffektes über eine Aktivierung des Nebennierenrindensystems wirkt, ist ein derartiger Wirkungsmodus für Histaglobin, ebenso wie ein solcher über eine Histamin-Antikörperbildung, oder eine Aktivierung der Histaminase unwahrscheinlich. Dagegen scheint es sich zum Teil um eine direkte pharmakologische Wirkung auf Schockgiftrezeptoren sowie um eine temporäre Aktivierung pektischer Eigenschaften gegen Schockgifte zu handeln. Inwieweit außerdem Veränderungen der Zellpermeabiltät beteiligt sind, muß noch offen bleiben.

Summary

Further Studies on the Mechanism of Action of Histaglobin

Report on investigations concerning the antagonism of sustained action-ACTH, a histamine-γ-globulin complex (Histaglobin) a splenic extract (Prosplen®) and histaminase (Torantil®) against histamine and serotonin (5-hydroxytryptamine). Sustained action-ACTH showed inhibitive effects which lasted up to one month. Histaminase showed only comparatively slight antagonistic effects against histamine and serotonin over a shorter period. Immediate effects were observed following the application of both, histaglobin and splenic extract. The splenic extract displays stimulative effects via activation of the suprarenal cortical system. In histaglobin, no evidence of this type of activity is found, nor of formation of histamine antibodies or activation of histaminase. The effect of histaglobin appears to be based partly on direct pharmacological action on shock toxin receptors, partly on temporary activation of pectic properties against shock substances. The question whether changes of cellular permeability also play a rôle is still open to discussion.

Literatur

[1] Adelsberger, L., Dtsch. Med. Wschr. **62**, 733 (1936)
[2] Benda, R. et Urquia, D. A., Recherches expérimentales sur l'asthme (leurs applications an diagnostic et an traitement) Maloine, ed., Paris (1950)
[3] Benda, R. et Urquia, D. A., Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1319 (1949)
[4] Benda, R. et Urquia, D. A., Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 248 (1949)

[5] Benda, R. et Urquia, D. A., C. R. Soc. Biol. Paris **142**, 167 (1948)
[6] Benda, R. et Urquia, D. A., J. Franc. Méd. Chir. **6**, 21 (1952)
[7] Best, Ch. H., J. Physiol. (London) **67**, 256 (1929)
[8] Brocklehurst, W. E., Ciba Found. Symp. on Histamine, London, J. & A. Churchill Ltd., 175 (1956)
[9] Calder, G., J. Amer. Med. Assoc. **145**, 1110 (1951)
[10] Casaglia, G. et Pierfederici, P., Min. Ginecol **1960**, 2
[11] Cerchiai, E., Min. Med. **78**, 1 (1959)
[12] Cole, L. and Ellis, M., Cancer Res. **14**, 738 (1954)
[13] Cole, L. J., Fishler, M. C. and Ellis, M. E., Radiology **64**, 201 (1955)
[14] Culik, J., Čas. Lék. Česk. **1955**, 575
[15] Erckelentz, W. u. Erckelentz, B. W., Münch. Med. Wschr. **83**, 17 (1936)
[16] Flavian, N. et Parrot, J. L., Compt. rend. Acad. Sci. Paris **250**, 1757 (1960)
[17] Frisch, H., Mat. Med. Nordm. **8**, 195 (1956)
[18] Gillissen, G., Mat. Med. Nordm. **6**, 200 (1954)
[19] Gillissen, G., Med. Welt 673 (1961)
[20] Gorlitzer, V., v. Mundy, U. u. Friedrich, K., Med. Klinik **56**, 800 (1961)
[21] Hajos, K., Acta allergologica, Suppl. **V**, 91 (1958)
[22] Hodges, J. R. and Vernikos, J., Brit. J. Pharmacol. **14**, 215 (1959)
[23] Jacquelin, A., Chiron, J. P., Gratay, A., Olivo, H. et Schwartz, P., Gazette Médicale 1869 (1959)
[24] Jaques, R., Bein, H. J. and Meier, R., Int. Arch. Allergy **14**, 144 (1959)
[25] Kämmerer, H., Die Med. Welt **11**, 1172 (1937)
[26] Kapeller-Adler, R., Biochem. J. **44**, 70 (1949)
[27] Kärcher, K. H., Mat. Med. Nordm. **7**, 316 (1955)
[28] Klinge, F., Dtsch. Med. Wschr. **62**, 209 (1936)
[29] Kunz, G., Fol. haemat. **73**, 23 (1955)
[30] Laborde, C., Parrot, J. L. et Urquia, D. A., Presse Méd. **61**, 1151 (1953)
[31] Lichtenauer, F. u. Bressel, M., Ärztl. Fortb. d. Foto-, Fono, Farbe, Film **6** (1960)
[32] Lipscomb, H. and Nelson, H., Fed. Proc. **17**, 95 (1959)
[33] Meyer, A. et Trinquet, G., Sem. Therapeutique **35**, 935 (1959)
[34] Munde, H., Mat. Med. Nordm. **12**, 460 (1960)
[35] Naumann, H. H., Bibl. Oto-Rhino-Laryngol. **5**, 107 (1960)
[36] Nishimura, Fol. endocrin. jap. **4**, 49 (1928)
[37] Noelpp-Eschenhagen, I. u. Noelpp, B., Schweiz. Med. Wschr. **82**, 737 (1952)
[38] Oettingen, E. N., Med. Klinik **55**, 1649 (1960)
[39] Parrot, J. L., Laborde, C. et Dambrine-Mordelet, J. Physiol. (Paris) **50**, 435 (1958)
[40] Parrot, J. L., 3e Congres Internat. d' Allergologie (Flammarion) **5**, 411 (1958)
[41] Parrot, J. L., Sidi, E., Reinberg, A., Laborde, C. et Lebel, A., Congr. internat. Dermatol., Stockholm (1957)
[42] Parrot, J. L., Ciba Found. Symp. on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London, 280 (1956)
[43] Parrot, J. L. et Laborde, C., CIBA Found. Symp. on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London, 52 (1956)
[44] Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C., J. Physiol. Paris **44**, 310 (1952)
[45] Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C., C. R. Soc. Biol. **147**, 187 (1953)
[46] Parrot, J. L., Urquia, D. A. et Laborde, C., C. R. Soc. Biol. Paris **145**, 1054 (1951)
[47] Parrot, J. L. et Laborde, C., Presse Méd. **61**, 1268 (1953); **64**, 1765 (1956)

[48] Parrot, J. L. et Flavian, N., C. R. Acad. Sci. **249**, 465 (1959)
[49] Perla, D., Am. J. Path. **12**, 665 (1936)
[50] Piorkowski, G., Mat. Med. Nordm. **8**, 410 (1956)
[51] Piorkowski, G., Therap. Gegenw. **95**, 212 (1956)
[52] Rigler, R., Med. Monatsschr. **5**, 186 (1951)
[53] Rigler, R., Med. Ges. Frankfurt a. M., Sitzung v. 3. 4. 1935 **35**, 1269 (1935)
[54] Rigler, R., Münchn. Med. Wschr. **83**, 15 (1936)
[55] Roth, O., Schweiz. Med. Wschr. **66**, 89 (1936)
[56] Sachsse, H., Hippokrates **20**, 665 (1949)
[57] Sauerbruch, F. und Knake, E., Klin. Wschr. **16**, 1268 (1937)
[58] Scheiffarth, F., Dtsch. Med. Wschr. **84**, 86 (1959)
[59] Scheiffarth, F., Götz, H., Zicha, L. u. Peseschgmehr, M., Arzneim.-Forsch. (im Druck)
[60] Scheiffarth, F., Zicha, L., Schott, G., Schmid, E. u. Alms, U., Arzneim.-Forsch. **11**, 595 (1961)
[61] Scheiffarth, F. u. Zicha, L., Vortrag 67. Kongr. d. Dtsch. Ges. f. innere Med., Wiesbaden, Kongr.-Band **67**, 133 (1961)
[62] Scheppokat, K.-D., Mat. Med. Nordm. **8**, 61 (1956)
[63] Schleinzer, R., Mat. Med. Nordm. **7**, 203 (1955)
[64] Schleinzer, R., Acta allergol. **7**, 168 (1954)
[65] Schliephake, E., Die Bedeutung der Milz im endokrinen System, Vortrag Society of Endocrinology, Edinburgh, August 1959
[66] Schmid, E., Scheiffarth, F., Zicha, L. u. Siede, H., Z. exper. Med. **133**, 1 (1960)
[67] Schreuss, H. Th., Berufsdermatosen **7**, 158 (1959)
[68] Schreuss, H. Th., Berufsdermatosen **7**, 332 (1959)
[69] Schreuss, H. Th., Aesthetische Medizin **8**, Heft 4 (1960)
[70] Schreuss, H. Th., Dtsch. Med. Wschr. **84**, 1524 (1959)
[71] Seidel, K. u. Knobloch, H., Zeitschr. f. Rheumaforsch. **16**, 231 (1957)
[72] Sidi, E., Reinberg, M. et Bourgeois, S., 3e Congres d' Allergologie (Flammarion) 680 (1958)
[73] Sidi, E., Reinberg-Hincky, M. et Bourgeois, S., Presse Méd. **66**, 343 (1958)
[74] Stüttgen, Hautarzt **8**, 193 (1957)
[75] Takeda, Trans. Soc. path. jap. Liber. **24**, 429 (1934)
[76] Tischendorf, F., Wissensch. Beiblatt z. Mat. Med. Nordm. **31**, 3 (1958)
[77] Trutschel, W., Mat. Med. Nordm. **8**, 462 (1956)
[78] Trutschel, W., Mat. Med. Nordm. **9**, 34 (1957)
[79] Urquia, D. A. et Legger, H., Nouv. Thérap. **9**, 5 (1959)
[80] Völkers, R. u. Löffler, J., Münchn. Med. Wschr. **87**, 1145 (1940)
[81] Waldow, F., Landarzt **34**, 861 (1958)
[81a] Wallenfels, K., Kerp, L. u. Sund, H., Klin. Wschr. **36**, 772 (1958)
[82] Wilde, J., Schabinski, G. u. Baudisch, E., Acta hepat.-splen. **7**, 100 (1960)
[83] Zachariae, G., Fortschr. in der Medizin **1940**, 166
[84] Zeller, E. A. u. Birkhäuser, H., Schweiz. Med. Wschr. **70**, 975 (1940)
[85] Zicha, L., Schmid, E., Scheiffarth, F., Graf, N. u. Koschera, H., Arzneim.-Forsch. **10**, 831 (1960)
[86] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Alms, U. u. Schott, G., Arzneim.-Forsch. **11**, 598 (1961)
[87] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schepp, M. u. Metzler, K., Arzneim.-Forsch. (im Druck)
[88] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E. u. Weschta, W., Arzneim.-Forsch. **10**, 890 (1960)
[89] Zicha, L., Therap. Gegenw. **100**, 213 (1961)

Für die Verff.: Dr. L. Zicha, Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, 852 Erlangen, Krankenhausstr. 12

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger. Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf i. W. Ruf: Aulendorf (07525) 431. — Druck: Vereinigte Buchdruckereien, August Sandmaier & Sohn, 7952 Buchau.
Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 33,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 6,— DM einschl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung.
Auslandsabonnements errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 72,— DM pro Jahr.

Lebenslauf

Als Tochter des kaufmännischen Angestellten Arthur Schulze und seiner Ehefrau Marianne Schulze, geb. Bohlen, wurde ich am 14. 5. 1939 in Leipzig geboren. Von 1945 bis 1953 besuchte ich die Grundschule und darauf 4 Jahre die Humboldt-Oberschule in Leipzig, an der ich 1957 mein Abitur ablegte. Nach meiner Übersiedlung nach Westdeutschland absolvierte ich noch eine Ergänzungsprüfung an der Oberrealschule in Hof. Seit dem Sommersemester 1958 studierte ich Medizin in Erlangen, bestand nach dem 2. Semester mein Vorphysikum und im Juli 1960 das Physikum.

Im Winter 1963/64 bestand ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das medizinische Staatsexamen.